

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA

**DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRAFICO PRÉ-NATAL DE
COARCTAÇÃO DE AORTA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

Rio de Janeiro
2017

DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO PRÉ-NATAL DE COARCTAÇÃO DE AORTA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META- ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada à Universidade Federal do Rio
de Janeiro como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Residência em Ultrassonografia ginecológica
e obstétrica.

Orientador: Prof. Dr. Cristos Pritsivelis
Co-Orientadora: Profa. Dra. Clarissa Rodrigues

RIO DE JANEIRO
2017

FABRÍCIO GIRARDI

**DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO PRÉ-NATAL DE
COARCTAÇÃO DE AORTA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Residência em Ultrassonografia ginecológica e obstétrica.

Prof. Dr. Cristos Pritsivelis
(Orientador)

Professor

Professor

Professor

RESUMO

GIRARDI, F. Diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de coarctação de aorta: revisão sistemática e meta-análise, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Ultrassonografia ginecológica e obstétrica) – Setor de Ultrassonografia da Maternidade Escola, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Introdução: A coarctação de aorta (CoA) é a anomalia cardíaca ducto dependente mais comum em neonatos. Apesar disso, cerca de 60 a 80% dos casos não são diagnosticados no período pré-natal.

Objetivo: Identificar parâmetros ultrassonográficos pré-natais associados com coarctação de aorta fetal.

Métodos: Revisão sistemática e meta-análise. O estudo foi conduzido de acordo com o PRISMA. Foram investigadas as bases de dados: PubMed, Embase e Cochrane.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio do ⁱⁱ instrumento *NewCastle-Ottawa Scale* (NOS). As meta-análises foram realizadas no software RevMan.

Resultados: Dos 188 artigos identificados nas bases de dados, 9 foram incluídos no estudo, representando um total de 530 fetos, dos quais 219 tiveram o diagnóstico de CoA confirmado. Fetos com CoA apresentaram médias dos escores Z do diâmetro valvar mitral inferiores que fetos sem CoA (MD 1,21; IC95% -1,71 e -0,77, $P<0,00001$), assim como do diâmetro valvar aórtico (MD -1,09; IC95% -1,46 e -0,72, $P<0,00001$) e diâmetro de aorta ascendente (MD -0,98; IC95% -1,70 e -0,27, $P<0,00001$). As médias dos escores Z dos diâmetros valvares pulmonares foram superiores em fetos sem CoA (MD 0,69; IC95% 0,19 e 1,18, $P=0,006$). Com relação a razão entre os diâmetros de artéria pulmonar e aorta ascendente, observaram-se médias superiores em fetos sem CoA quando comparados a fetos com CoA (MD 0,33; IC95% 1,01 e 0,65, $P=0,04$). As médias dos escores Z dos diâmetros do istmo aórtico foram inferiores em fetos com CoA, tanto na vista sagital (MD -1,12; IC95% -1,79 e -0,45, $P=0,001$) como na 3-vessel (MD -1,41; IC95% -2,08 e -0,74, $P<0,0001$). Pacientes com CoA apresentaram valores maiores da razão entre as áreas (MD 0,31; IC95% 0,05 e 0,57, $P=0,02$) e diâmetros (MD 0,21; IC95%

0,04 e 0,39, $P=0,02$) de ventrículo direito e esquerdo, indicando maior desproporção ventricular quando comparados a pacientes sem CoA.

Conclusão: Diversos parâmetros ultrassonográficos fetais diferem de forma significativa entre fetos com e sem CoA. Novos estudos de imagem envolvendo populações maiores são necessários para a obtenção de resultados conclusivos e elaboração de modelos preditivos.

Palavras-chave: Coarctação aórtica, Ecocardiografia, Meta-análise

ABSTRACT

GIRARDI, F. Prenatal ultrasound diagnosis of coarctation of aortic: systematic review and meta-analysis, 2017. 93f. Monografia (Residência Médica em Ultrassonografia) – Centro de Ultrassonografia da Maternidade Escola, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Introduction: Coarctation of the aorta (CoAo) is the most common duct-dependent cardiac anomaly in neonates. Despite it, approximately 60 to 80% of cases are not diagnosed in the prenatal period.

Objective: To identify prenatal ultrasound parameters associated with fetal CoAo.

Methods: Systematic review and meta-analysis. This study was conducted according to PRISMA. We searched the databases: PubMed, Embase and Cochrane. The methodological quality of the included studies was evaluated using the NewCastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analyzes were performed in RevMan software.

Results: Of the 188 articles identified in the databases, 9 were included in the study, representing a total of 530 fetuses, of which 219 had a confirmed CoAo diagnosis. Fetuses with CoAo presented mean Z-scores of mitral valve diameter lower than fetuses without CoAo (MD 1.21, 95% CI -1.71 and -0.77, $P < 0.00001$), as well as aortic valve diameter (MD -1.09, 95% CI -1.46 and -0.72, $P < 0.00001$) and ascending aortic diameter (MD -0.98, 95% CI -1.70 and -0.27, $P < 0.00001$). Mean Z-scores of pulmonary valve diameters were higher in fetuses without CoAo (MD 0.69, 95% CI 0.19 and 1.18, $P = 0.006$). Regarding the ratio between pulmonary artery diameter and ascending aorta, we observed higher mean values in fetuses without CoAo when compared to fetuses with CoAo (MD 0.33, 95% CI 1.01 and 0.65, $P = 0.04$). The mean Z-scores of aortic isthmus diameters were lower in fetuses with CoAo, both in the sagittal view (MD -1.12, 95% CI -1.79 and -0.45, $P = 0.001$), and in 3-vessel view (MD -1.41, IC 95% -2.08 and -0.74, $P < 0.0001$). Patients with CoAo presented higher values of the ratio between the areas (MD 0.31, CI 95% 0.05 and 0.57, $P = 0.02$) and diameters (MD 0.21, 95% CI 0.04 and 0.39, $P = 0.02$) of the right and left ventricles, indicating greater ventricular disproportion when compared to patients without CoAo.

Conclusion: Several fetal ultrasonographic parameters differ significantly between fetuses with and without CoAo. New imaging studies involving larger populations are needed to obtain conclusive results and elaborate predictive models.

Key-words: Aortic coarctation, Fetal echocardiography, Systematic review

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1. Itens utilizados para a avaliação da qualidade metodológica (<i>NewCastle-Ottawa Scale</i> - NOS).	05
FIGURA 1. Fluxo de seleção dos estudos.	08
FIGURA 2. Comparação dos parâmetros ultrassonográficos das vias de entrada cardíacas de fetos com e sem CoA.	13
FIGURA 3. Comparação dos parâmetros ultrassonográficos das vias de saída cardíacas de fetos com e sem CoA.	14
FIGURA 4. Comparação dos parâmetros ultrassonográficos do arco aórtico de fetos com e sem CoA.	17
FIGURA 5. Comparação dos parâmetros ultrassonográficos ventriculares de fetos com e sem CoA.	19

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Sumário das características dos estudos incluídos.	09
TABELA 2. Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos.	10
TABELA 3. Sumário dos principais resultados dos estudos, individualmente.	11

ABREVIATURAS

CoA: Coarctação de aorta

CoAo: *Coarctation of aorta*

NOS: *NewCastle-Ottawa Scale*

MD: *Mean Difference*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RevMan: *Review Manager*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVO	03
3 MÉTODOS	04
3.1 Delineamento, protocolo e registro	04
3.2 Critérios de elegibilidade	04
3.3 Buscas na literatura	05
3.4 Seleção dos estudos	05
3.5 Avaliação da qualidade metodológica	05
3.6 Extração de dados	07
3.7 Análise de dados	07
3.8 Aspectos éticos	07
4 RESULTADOS	09
4.1 Seleção dos estudos	09
4.2 Características dos estudos incluídos	10
4.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos	11
4.4 Sumário dos resultados	12
4.5 Meta-análises	13
4.5.1 Vias de entrada cardíacas	14
4.5.2 Vias de saída cardíacas	15
4.5.3 Arco aórtico	17
4.5.4 Proporção ventricular	20
5 DISCUSSÃO	22
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE	26

1 INTRODUÇÃO

A coarctação de aorta (CoA) possui uma prevalência de aproximadamente 4 a cada 10 mil nascidos vivos e representa em torno de 4 a 6% das cardiopatias em geral (RELLER, et. al., 2005; HOFFMAN, et. Al., 2002). CoA é a anomalia cardíaca ducto dependente mais comum em neonatos e estima-se que cerca de 60 a 80% dos recém-nascidos recebem alta hospitalar sem o diagnóstico da doença, levando a altas taxas de colapso circulatório e óbito pós alta hospitalar (MELLANDER, et. al., 2006).

Diagnóstico pré-natal da CoA aumenta as taxas de sobrevida e reduz morbidades por permitir o planejamento do nascimento em hospital especializado, tratamento com prostaglandina para prevenir a constrição do canal e intervenção cirúrgica eletiva (FRANKLIN, et. al., 2002; EAPEN, et. al., 1998). Todavia, estima-se que apenas 19% dos casos são diagnosticados no período pré-natal (BROWN, et. al., 2006). CoA não causa comprometimento circulatório no período intrauterino, todavia, após o nascimento e o fechamento do ducto, uma CoA severa pode levar a um choque circulatório agudo. Já casos de CoA leve podem ser completamente assintomático e apresentar desenvolvimento de circulação colateral compensatório da obstrução aórtica. Nestes casos, os pacientes podem permanecer assintomáticos até o diagnóstico de hipertensão arterial (FRANKLIN, et. al., 2002; EAPEN, et. al., 1998; BROWN, et. al., 2006).

Neste contexto, diversos estudos na literatura reportam a dificuldade em diagnosticar a patologia no período pré-natal (SHARLAND, et. al., 1994; HORNERGER, et. al., 1994; GACH, et. al., 2016). Normalmente, não há suspeitas de CoA fetal até o terceiro trimestre da gestação, quando desproporções vasculares e/ou ventriculares começam a ser observadas (TEGNANDER, et. al., 2006). Todavia, sabe-se que apenas a utilização dessas proporções para diagnóstico da doença possui baixa acurácia diagnóstica, ainda inferior durante o terceiro trimestre de gestação. Além disso, apesar da morbimortalidade destes casos ser inferior comparado as últimas décadas, desfechos tardios destes pacientes ainda precisam ser esclarecidos, tais como altas taxas de hipertensão e necessidade de reintervenções ao longo da vida (SHARLAND, et. al., 1994; HORNERGER, et. al., 1994; GACH, et. al., 2016; TEGNANDER, et. al., 2006).

Diversos estudos publicados na literatura investigaram parâmetros ultrassonográficos associados com a CoA fetal. Todavia, o valor preditivo desses parâmetros para o diagnóstico de CoA permanece não esclarecido.

2 OBJETIVO

Identificar parâmetros ultrassonográficos pré-natais associados com coarctação de aorta fetal.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento, protocolo e registro

Esta revisão sistemática e meta-análise foi delineada e conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (MĂRGINEAN, et. al., 2015). O protocolo desta revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e recebeu o código [CRD42017077306].

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais que descrevem a associação de parâmetros ecocardiográficos pré-natais com o diagnóstico de CoA fetal. Foram incluídos estudos que avaliaram os seguintes parâmetros:

- Vias de entrada cardíaca

- Diâmetros valvar tricúspide e mitral

- Vias de saída cardíaca

- Diâmetros valvar aórtico e pulmonar

- Diâmetro de aorta ascendente

- Diâmetro de artéria pulmonar principal

- Razão entre diâmetro de artéria pulmonar e aorta ascendente

- Arco aórtico

- Diâmetro do arco aórtico

- Diâmetro do istmo aórtico

- Razão entre os diâmetros de istmo aórtico e ducto arterial

- Proporção ventricular

- Razão entre as medidas de ventrículo direito e esquerdo

Foram excluídos estudos de caso, séries com menos de 10 casos, estudos em outros idiomas que não inglês, português e espanhol. Em casos de múltiplas publicações

provenientes do mesmo estudo, o estudo que apresentar a maior quantidade de dados de interesse para a presente revisão sistemática foi incluído.

3.3 Buscas na literatura

Para seleção dos estudos, foram investigadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase e Cochrane. Não foram utilizados limites para a data ou idioma. As estratégias de busca contêm os termos *Mesh* "*Prenatal Ultrasonography*", "*Prenatal Diagnosis*", "*Echocardiography*" e "*Aortic Coarctation*", seguidos dos termos *Entry* relacionados aos mesmos. A estratégia de busca utilizada para a base de dados PubMed encontra-se no Anexo 1.

3.4 Seleção dos estudos

Primeiramente, títulos e resumos dos artigos recuperados foram avaliados por dois revisores (Fabrício Girardi e Clarissa Rodrigues). Os resumos considerados como potencialmente elegíveis ou que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de elegibilidade foram mantidos para avaliação do texto completo. Os revisores avaliaram os textos completos para determinar a elegibilidade estudo. Dúvidas e desacordos foram resolvidos por discussão e consenso entre os autores do estudo.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio do instrumento *NewCastle-Ottawa Scale* (NOS), o qual foi construído especificamente para a avaliação de estudos não randomizados no contexto de revisões sistemáticas e meta-análises e inclui 2 instrumentos distintos, um para a avaliação da qualidade metodológica de estudos de coorte e outro para estudos de caso-controle, o qual foi utilizado neste estudo. Estrelas são atribuídas aos estudos com base na avaliação da qualidade metodológica. A escala considera fatores relacionados a seleção dos casos e controles, comparabilidade entre casos e controles e exposição para a avaliação dos estudos. Um

máximo de 9 estrelas podem ser atribuídas para cada estudo, sendo quatro para seleção, duas para comparabilidade e três para exposição. Quanto maior o número de estrelas, melhor é a qualidade dos estudos. O Quadro 1 apresenta as questões utilizadas para a avaliação da qualidade dos estudos assim como as estrelas atribuídas aos estudos, dependendo da resposta a cada questão.

QUADRO 1: Itens utilizados para a avaliação da qualidade metodológica (*NewCastle-Ottawa Scale* - NOS).

Itens	Questões
Seleção	1) A definição de caso é adequada? a) Sim, com validação independente * b) Sim, por exemplo, registro de pareamento ou baseado em auto-relato c) Sem descrição 2) Representatividade dos casos. a) Consecutivos ou obviamente representativos de série de casos * b) Potencial para viés de seleção ou não indicado 3) Seleção dos controles. a) Controles provenientes da comunidade * b) Controles provenientes do hospital c) Sem descrição 4) Definição dos controles. a) Sem história de doenças (desfecho) b) Sem descrição da fonte
Comparabilidade	1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise. a) Controles do estudo para idade gestacional * b) Controles do estudo para qualquer fator adicional *
Exposição	1) Determinação da exposição. a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos) * b) Entrevista estruturada onde o status caso/controle é "cego/mascarado" c) Entrevista aberta para status caso/controle d) Auto relato escrito ou registro médico apenas e) Sem descrição 2) Mesmo método para determinação de casos e controles. a) Sim * b) Não 3) Taxas de não resposta a) Mesma taxa para ambos os grupos b) Não respondedores descritos c) Taxa diferente e sem designação

A qualidade dos estudos foi avaliada por dois revisores (Fabrício Girardi e Clarissa Rodrigues), de forma independente. Posteriormente, os resultados foram comparados e possíveis desacordos nos dados foram resolvidos por meio de discussão e consenso

entre os autores do estudo. Nenhum estudo foi excluído com base na qualidade metodológica, todavia foram realizadas análises para avaliar a influência da qualidade metodológica dos estudos nos desfechos avaliados.

3.6 Extração de dados

Dois revisores (Fabrício Girardi e Clarissa Rodrigues), de forma independente, conduziram a extração de dados inicial. Os dados extraídos pelos revisores foram comparados e divergências foram resolvidas por discussão e consenso. Informações gerais dos estudos foram coletadas, tais como: os autores e ano de publicação. Além disso, foram coletadas as seguintes características específicas: objetivo, delineamento do estudo, número de fetos avaliados, número de diagnósticos de CoA confirmados, sinais ultrassonográficos avaliados, métodos utilizado para confirmação do diagnóstico de CoA, idade gestacional no momento do exame ultrassonográfico, médias e desvios padrões dos desfechos avaliados.

3.7 Análise de dados

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva dos estudos incluídos envolvendo principais características e principais achados de cada um, de forma individual. Meta-análises foram realizadas para cada sinal ultrassonográfico identificado nos estudos. Foram comparados os resultados ultrassonográficos pré-natais (médias e desvios padrões) de fetos com CoA confirmada após o nascimento e não confirmado após o nascimento. Foi utilizada meta-análise de efeitos randômicos e intervalo de confiança de 95%. Heterogeneidade intra-estudo foi avaliada por meio do teste I². As meta-análises foram realizadas no software RevMan.

3.8 Aspectos éticos

O presente estudo descrito neste protocolo foi conduzido de acordo com os princípios da revisão atual da Declaração de Helsinki e das Diretrizes de Boas Práticas

Clínicas (ICH-GCP) em sua versão mais recente e da Resolução 466/12. O estudo foi realizado obedecendo às exigências legais locais e regulatórias do Brasil.

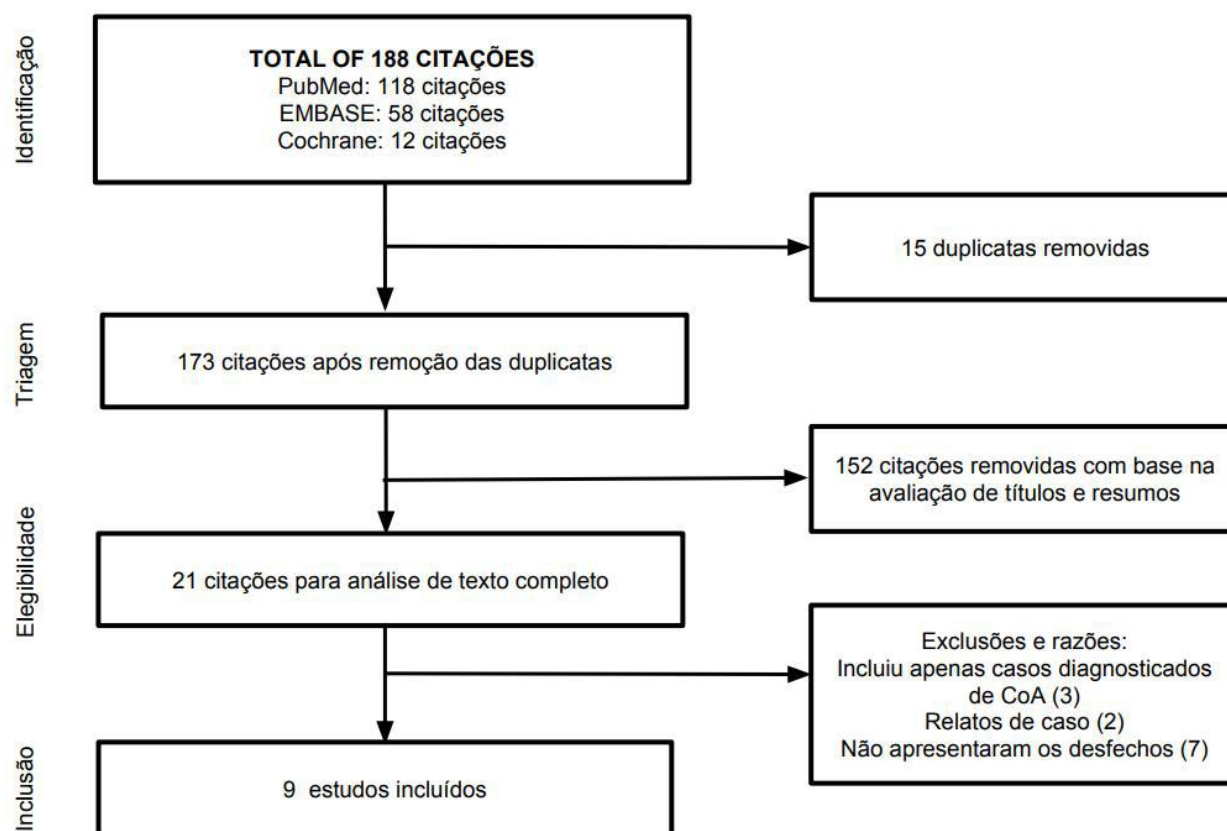
Antes de se dar início ao estudo, o protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ME-UFRJ (CAAE: 76806617.3.0000.5275) obedecendo todas as recomendações formais necessárias (Anexo 2).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Das 188 publicações provenientes dos bancos de dados investigados, 152 foram excluídos com base na análise de títulos e resumos, restando 21 para a análise de texto completo. Com base nos critérios previamente estabelecidos, 9 artigos foram incluídos neste estudo (Figura 1).

FIGURA 1: Fluxo de seleção dos estudos.



4.2 Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise foram publicados entre os anos 2009 e 2016. Seis estudos foram conduzidos nos Estados Unidos (sendo um deles conduzido também na Polônia), dois na Espanha e um na Romênia. A maioria dos estudos (sete) utilizaram delineamento retrospectivo para a condução do estudo. Os nove estudos avaliaram um total de 530 casos, dos quais 219 foram confirmados com o diagnóstico de CoA. A Tabela 1 expõe o sumário das características dos nove estudos incluídos.

TABELA 1: Sumário das características dos estudos incluídos.

Autor, Ano	País	Delineamento do estudo	Número de fetos	Número de coarctações	Idade gestacional no ultrassom (média e desvio padrão das semanas)	Referência diagnóstica pós-natal
Toole, 2016	Estados Unidos	Retrospectivo	62	27	Com CoA 34,0 (31,6–35,0); Sem CoA 33,7 (30,4–36,0)*	Ecocardiografia e cirurgia
Anuwutnavin, 2016	Estados Unidos	Retrospectivo	35	9	Com CoA 26,1 ± 4,6 Sem CoA 31,3 ± 5,9	Ecocardiografia e cirurgia
Arya, 2016	Estados Unidos	Retrospectivo	40	20	Com CoA 32,7 ± 4,3 Sem CoA 32,9 ± 4,1	Ecocardiografia e cirurgia
Durand, 2015	Estados Unidos	Prospectivo	51	38	36,0 ± 3,0	Ecocardiografia e cirurgia
Sivanandam, 2015	Estados Unidos	Retrospectivo	31	11	25,5 (20,0–35,0)*	Ecocardiografia e cirurgia
Mărginean, 2015	Romênia	Prospectivo	32	9	Com CoA 36,9 ± 2,2	Ecocardiografia e cirurgia

					Sem CoA 34,9 ± 3,6	
Gómez-Montes, 2014	Espanha	Retrospectivo	115	52	27,7 ± 6,5	Ecocardiografia e cirurgia
Gómez-Montes, 2013	Espanha	Retrospectivo	85	41	Com CoA 23,1 ± 5,0	Ecocardiografia e cirurgia
					Sem CoA 31,9 ± 4,8	
Slodki, 2009	Polónia e Estados Unidos	Retrospectivo	52	12	Com CoA 28.2 ± 4.8	Ecocardiografia e cirurgia
					Sem CoA 27.8 ± 5.1	

* Mediana, mínimo e máximo.

4.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

O número de estrelas atribuídas para cada um dos parâmetros observados, seleção, comparabilidade e desfecho, variou entre duas e três, uma e duas e uma e duas, correspondentemente. Dos estudos incluídos nesta revisão, seis receberam um total de sete estrelas e representaram os estudos de melhor qualidade metodológica. A Tabela 2 apresenta a descrição da análise de qualidade metodológica dos estudos incluídos.

TABELA 2: Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Autor, Ano	Seleção (Máximo 4*)	Comparabilidade (Máximo 2*)	Desfecho (Máximo 3*)	Total
Toole, 2016	***	**	**	7
Anuwutnavin, 2016	***	**	**	7
Arya, 2016	***	**	**	7
Durand, 2015	***	**	**	7
Sivanandam, 2015	**	*	*	4

Mărginean, 2015	***	**	*	6
Gómez-Montes, 2014	***	**	**	7
Gómez-Montes, 2013	***	**	**	7
Slodki, 2009	**	*	*	4

4.4 Sumário dos resultados

A tabela 3 apresenta uma análise descritiva dos principais resultados de cada estudo.

TABELA 3: Sumário dos principais resultados dos estudos, individualmente.

Autor, Ano	Principais resultados
Toole, 2016	O grupo CoA apresentou diâmetro valvar mitral e razão diâmetro valvar mitral, valvar tricúspide, razão diâmetro istmo aórtico e ducto arterial reduzidos, em comparação com o grupo sem CoA. As curvas ROC para valva mitral e razão diâmetro istmo aórtico e ducto arterial apresentaram AUC de 0,72 e 0,80, respectivamente. O modelo multivariado com pelo menos duas dessas medidas apresentou 85% de sensibilidade e 60% de especificidade.
Anuwutnavin, 2016	Os preditores significativos identificados a partir de análise multivariada: escore Z para o diâmetro da aorta ascendente de -2 ou menos ($P < 0,001$), escore Z para anel valvar mitral de -2 ou menos ($P = 0,033$), escore Z do diâmetro do arco aórtico de -2 ou menos ($P = 0,028$) e características morfológicas da válvula aórtica anormal ($P = 0,026$). Entre todas as variáveis estudadas, o escore Z aórtico ascendente apresentou maior sensibilidade (78%) e especificidade (92%) para detecção da coarctação da aorta. Análise multivariada foi capaz de prever CoA com maior sensibilidade (89%) e especificidade de 88%.
Arya, 2016	O diâmetro do istmo aórtico fetal e sua relação com diâmetro do arco aórtico, aorta descendente, artéria pulmonar principal e ductus arterioso demonstraram diferença significativa entre os dois grupos. As razões entre: diâmetro ($P=0,02$) e volume ($P=0,001$) de ventrículo direito/ventrículo esquerdo foram superiores em fetos com CoA do que em fetos sem CoA. O Z escore do diâmetro do istmo aórtico foi menor em fetos com CoA ($P=0,003$). As razões: diâmetro ($P=0,006$) e fluxo ($P=0,006$) ductus arterioso/istmo aórtico, diâmetro aorta ascendente/istmo aórtico ($P=0,002$) e diâmetro artéria pulmonar principal/istmo aórtico ($P=0,002$) foram superiores em fetos com CoA.

Durand, 2015	Regressão multivariada identificou a melhor combinação como hipoplasia difusa e/ou arcos aórticos angulares, defeito do septo ventricular e diâmetro da válvula aórtica menor que 5 mm com idade gestacional de 36 semanas. O valor preditivo positivo foi de 75% quando a desproporção dos vasos foi observada antes das 28 semanas e 73% no terceiro trimestre.
Sivanandam, 2015	Os escores Z do diâmetro para o istmo aórtico fetal ($p < 0,0001$), da valva mitral ($< 0,001$) e da valva aórtica ($p < 0,009$) foram diferentes entre os grupos. Diferenças significativas semelhantes foram observadas entre os grupos com relação ao istmo aórtico ($p < 0,0002$) e diâmetro valvar aórtico ($p < 0,007$).
Mărginean, 2015	Diferenças significativas foram encontradas no escore Z ($p = 0,0023$) e nas dimensões ($p = 0,0029$) do istmo aórtico entre os neonatos com aorta normal e aqueles com CoA. Quando os fetos apresentaram, de forma concomitante, razão dos diâmetros de ventrículo direito/ventrículo esquerdo maior 1,5, razão istmo aórtico/ducto arterial maior que 1,4 e istmo aórtico menor que 4,2 mm, 83,3% dos fetos (20 de 23) não exigiram intervenção cirúrgica neonatal. A probabilidade de intervenção cirúrgica é 13,87 vezes maior quando o istmo aórtico é menor que 4,2 mm (OR = 13,87, IC 95% 1,88 - 102,20).
Gómez-Montes, 2014	No grupo diagnosticado com menos de 28 semanas de idade gestacional, o escore z da aorta ascendente e do istmo aórtico apresentou a melhor acurácia diagnóstica (AUC 0,98, IC 95% 0,94-1,00). No grupo diagnosticado após 28 semanas, os melhores resultados foram obtidos com base na avaliação das razões dos diâmetros valvar tricúspide/valvar mitral e artéria pulmonar/aorta ascendente (AUC 0,84, IC 95% 0,67-1,00).
Gómez-Montes, 2013	Os parâmetros selecionados por regressão logística e seus valores de corte foram: idade gestacional no diagnóstico ≤ 28 semanas, escore Z do diâmetro da aorta ascendente $\leq -1,5$, razão dos diâmetros valvar pulmonar/valvar aórtico $\geq 1,6$ e escore Z do diâmetro do istmo aórtico ≤ -2 . Além disso, uma taxa de crescimento da válvula aórtica $\leq 0,24$ mm / semana forneceu 80% de sensibilidade e 100% de especificidade para prever CoA nos fetos com diagnóstico confirmado após o nascimento.
Slodki, 2009	Nos fetos com diagnóstico de CoA confirmado após o nascimento, a razão média da artéria pulmonar mediastinal/aorta ascendente foi de $2,03 \pm 0,48$ e, no grupo de fetos sem CoA mas com estreitamento aórtico, a razão foi de $1,60 \pm 0,23$ ($P = 0,0018$). No grupo de fetos sem CoA e sem estreitamento da aorta, a razão foi de $1,35 \pm 0,14$. A diferença entre os grupos 1 e 3 foi também significativa ($P = 0,0002$). Para razão média da artéria pulmonar mediastinal/aorta ascendente de 1,60, a sensibilidade foi de 83,0%; especificidade, 85,0%; valor preditivo positivo, 62,5%; e valor preditivo negativo, 94,0% para predição de CoA.

4.5 Meta-análises

Dos nove estudos incluídos, oito deles foram incluídos em pelo menos uma meta-análise. Após avaliação criteriosa, observou-se que os estudos Gómez-Montes et. al.

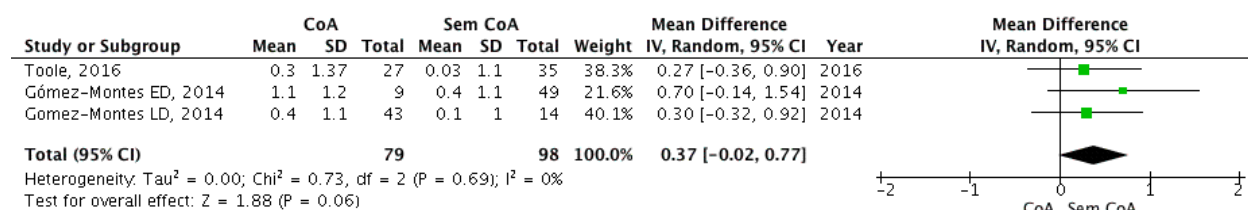
(2014) e Gómez-Montes et. al. (2013) apresentam duplicidade de parte de suas amostras, logo não foi possível incluir ambos os estudos na meta-análise. Optou por incluir o estudo de Gómez-Montes et. al. (2014) por apresentar um volume maior de dados.

4.5.1 Vias de entrada cardíacas

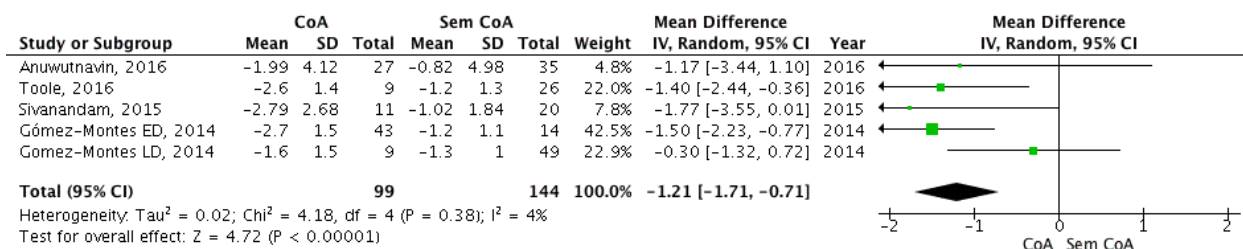
Com relação às estruturas das vias de entradas cardíacas, os estudos incluídos demonstraram que não houve diferença nos diâmetros valvulares tricúspides entre fetos com e sem CoA (MD 0,37; IC95% -0,02 e 0,77, $P=0,06$) (Figura 2A). Já com relação ao diâmetro valvar mitral, observou-se que pacientes com CoA apresentaram diâmetros significativamente inferiores que pacientes sem CoA (MD 1,21; IC95% -1,71 e -0,77, $P<0.00001$) (Figura 2B). Ambas as análises consideraram as médias dos escores Z dos diâmetros valvares.

FIGURA 2: Comparação dos parâmetros ultrassonográficos das vias de entrada cardíacas de fetos com e sem CoA.

2A Diâmetro valvar tricúspide (Escore Z)



2B Diâmetro valvar mitral (Escore Z)



4.5.2 Vias de saída cardíacas

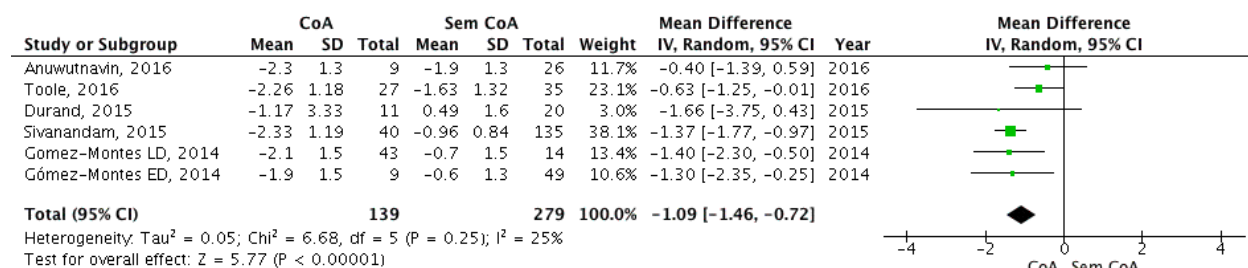
Observou-se que o diâmetro valvar aórtico foi significativamente menor nos pacientes com CoA quando comparados com os pacientes sem CoA (MD -1,09; IC95% -1,46 e -0,72, $P < 0,00001$) (Figura 3A). Da mesma forma, fetos com CoA apresentaram diâmetros de aorta ascendente significativamente menor que fetos sem CoA (MD -0,98; IC95% -1,70 e -0,27, $P < 0,00001$) (Figura 3B). Ambas as análises acima consideraram as médias dos escores Z dos diâmetros. Já quando observado o diâmetro da ascendente em milímetros, não foi possível identificar diferença significativa entre os grupos estudados (MD -0,78; IC95% -2,86 e 1,31, $P = 0,47$). Todavia, ressalta-se que apenas dois estudos foram incluídos nesta análise, os quais divergiram em seus resultados. Slodki et. al. (2009) demonstrou diâmetros de aorta ascendente inferiores em fetos com CoA quando comparado a fetos saudáveis, enquanto Mărginean et. al. (2015) não observou diferença entre os grupos. Ambos os estudos incluíram séries pequenas de pacientes e a análise apresentou alta heterogeneidade ($I^2 = 87\%$), logo considera-se que estes resultados não são conclusivos (Figura 3C).

As médias dos escores Z dos diâmetros valvares pulmonares foram superiores em fetos sem CoA quando comparados a fetos com CoA (MD 0,69; IC95% 0,19 e 1,18, $P = 0,006$) (Figura 3D). Com relação ao diâmetro da artéria pulmonar principal, apenas um estudo foi incluído nesta análise (Anuwutnavin, 2016) [12], o qual incluiu apenas nove fetos com CoA e 26 sem CoA e não identificou diferença entre os grupos (MD 0,20; IC95% -0,79 e 1,19, $P = 0,69$) (Figura 3E).

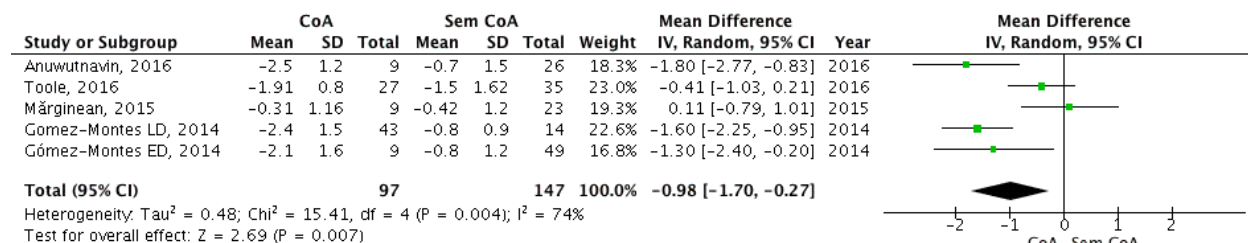
Finalmente, com relação a razão entre os diâmetros de artéria pulmonar e aorta ascendente, observaram-se médias significativamente superiores em fetos sem CoA quando comparados a fetos com CoA (MD 0,33; IC95% 1,01 e 0,65, $P=0,04$) (Figura 3F).

FIGURA 3: Comparação dos parâmetros ultrassonográficos das vias de saída cardíacas de fetos com e sem CoA.

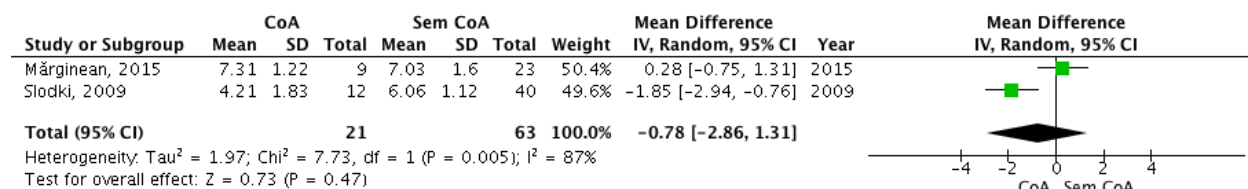
3A Diâmetro valvar aórtico (Escore Z)



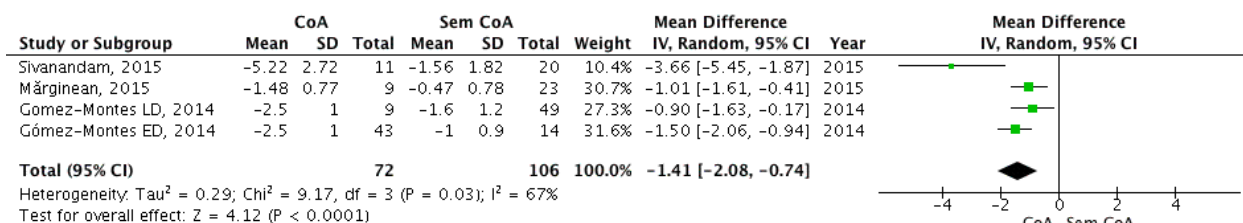
3B Diâmetro da aorta ascendente (Escore Z)



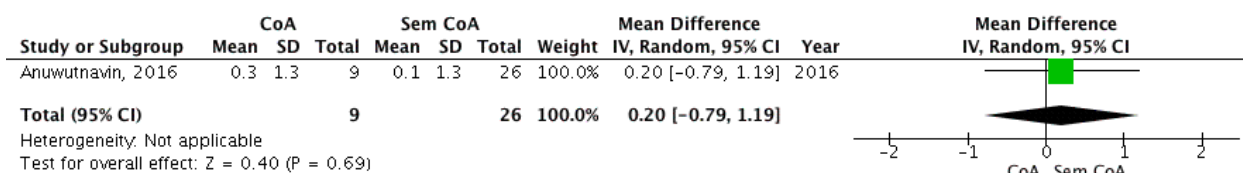
3C Diâmetro da aorta ascendente (mm)



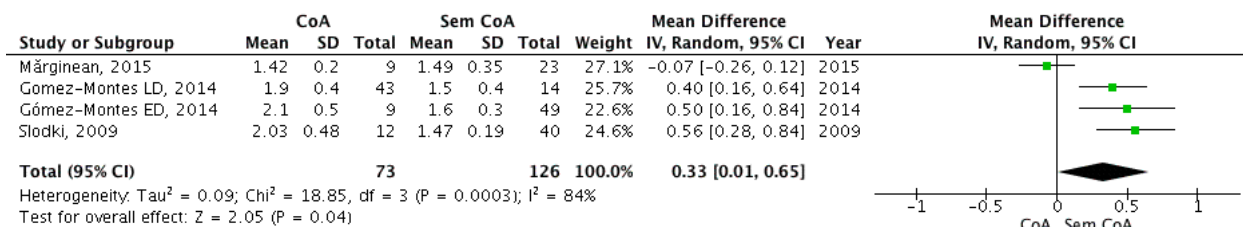
3D Diâmetro valvar pulmonar (Escore Z)



3E Diâmetro da artéria pulmonar principal



3F Razão diâmetro da artéria pulmonar/aorta ascendente



4.5.3 Arco aórtico

Com relação às médias dos escores z do diâmetro do arco aórtico e do diâmetro do istmo aórtico medido em milímetros, apenas um estudo foi incluído em cada uma das análises. Anuwutnavin et al. (2016) reportaram médias dos escores z do diâmetro do arco aórtico significativamente inferiores em fetos com CoA quando comparado a fetos sem CoA (MD -0,80; IC95% -1,45 e -0,15, $P=0,02$) (Figura 4A). Este estudo avaliou apenas nove fetos com CoA e 26 fetos sem CoA. Já com relação às médias do diâmetro do istmo aórtico medido em milímetros, Mărginean et al. (2015) identificou valores

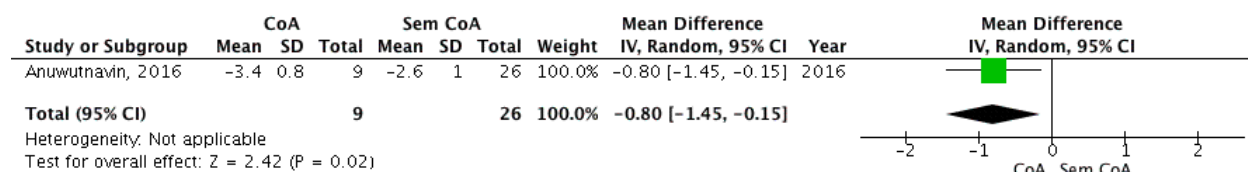
significativamente inferiores em fetos com CoA do que em fetos sem CoA (MD -0,83; IC95% -1,32 e -0,34, $P=0,0009$). Da mesma forma, o estudo incluiu uma série pequena de casos, 9 fetos com CoA e 23 sem CoA. Logo, novos estudos são desejáveis para a obtenção de resultados conclusivos (Figura 4B).

Todavia, as médias dos escores z dos diâmetros do istmo aórtico foram significativamente inferiores em fetos com CoA do que em fetos sem CoA, tanto na vista sagital (MD -1,12; IC95% -1,79 e -0,45, $P=0,001$) (Figura 4C) como na 3-vessel (MD -1,41; IC95% -2,08 e -0,74, $P<0,0001$) (Figura 4D).

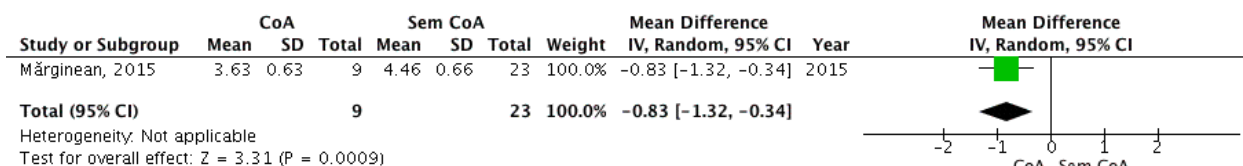
A razão das médias dos diâmetros de istmo aórtico e ducto arterial foram significativamente inferiores em fetos com CoA do que em fetos sem CoA (MD -0,15; IC95% -0,25 e -0,05, $P=0,003$). Ressalta-se que a análise incluiu grupos provenientes do mesmo estudo, um com pacientes diagnosticados com menos de 28 semanas e outro com pacientes diagnosticados com mais de 28 semanas (Figura 4E). Já com relação a razão inversa, ducto arterial e istmo aórtico, o único estudo identificado (Marginean, 2015) não apresentou diferença entre os grupos (MD 0,06; IC95% -0,07 e 0,19, $P=0,36$) (Figura 4F).

FIGURA 4: Comparação dos parâmetros ultrassonográficos do arco aórtico de fetos com e sem CoA.

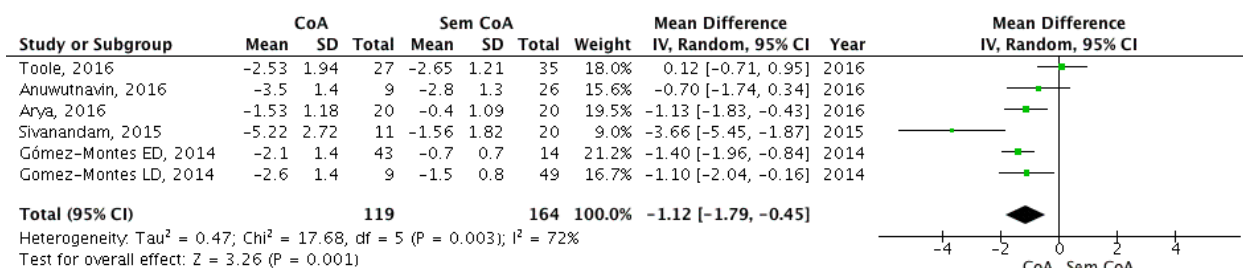
4A Diâmetro do arco aórtico (Escore Z)



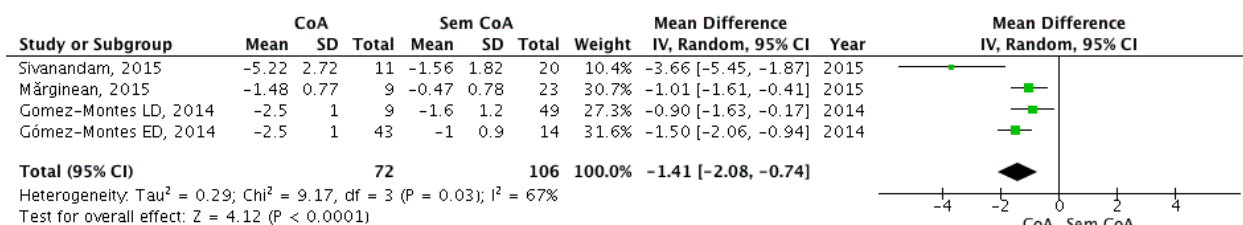
4B Diâmetro do istmo aórtico (mm)



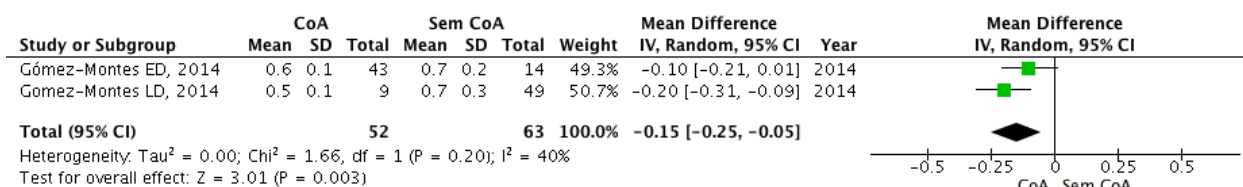
4C Diâmetro do istmo aórtico - vista sagital (Escore Z)



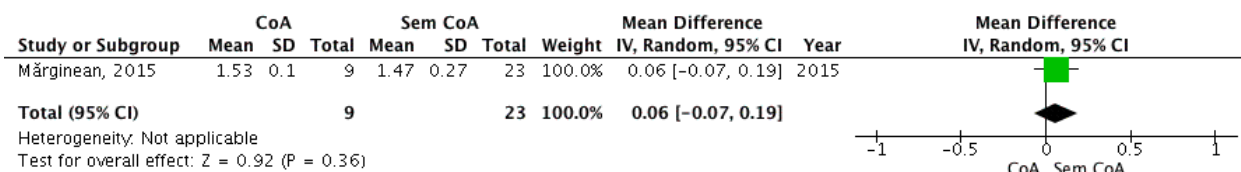
4D Diâmetro do istmo aórtico - vista 3-vessel (Escore Z)



4E Razão diâmetro do istmo aórtico/ducto arterial



4F Razão diâmetro do ducto arterial/istmo aórtico

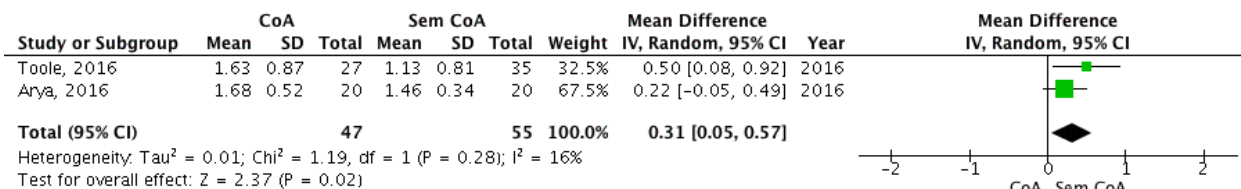


4.5.4 Proporção ventricular

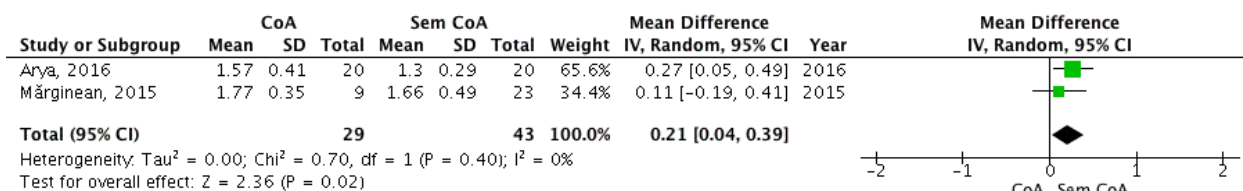
Pacientes com CoA apresentaram valores significativamente maiores da razão entre as áreas (MD 0,31; IC95% 0,05 e 0,57, $P=0,02$) (Figura 5A) e diâmetros (MD 0,21; IC95% 0,04 e 0,39, $P=0,02$) (Figura 5B) de ventrículo direito e esquerdo, indicando maior desproporção ventricular quando comparados a pacientes sem CoA. Todavia, quando avaliados o as razões dos comprimentos (MD -0,05; IC95% -0,14 e 0,04, $P=0,28$) (Figura 5C) e volumes (MD 0,88; IC95% -0,02 e 1,78, $P=0,06$) (Figura 5D) de ventrículo direito sobre ventrículo esquerdo, o único estudo identificado não reportou diferença entre os grupos. Ressaltam-se que se tratam de séries com poucos pacientes.

FIGURA 5: Comparação dos parâmetros ultrassonográficos ventriculares de fetos com e sem CoA.

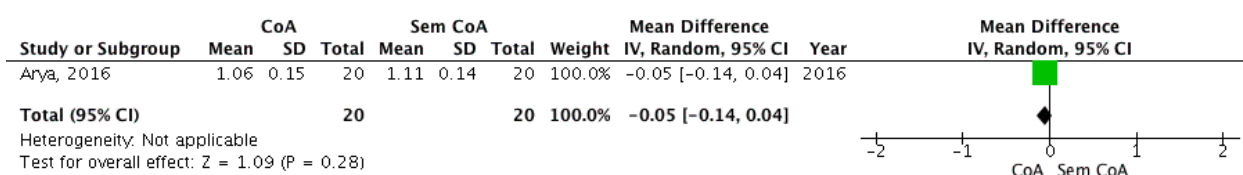
5A Razão áreas ventrículo direito/ventrículo esquerdo



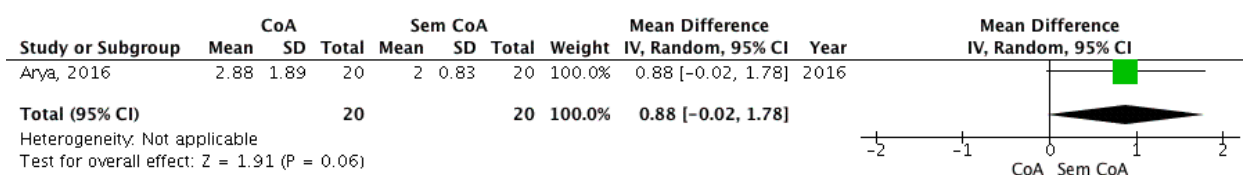
5B Razão diâmetros ventrículo direito/ventrículo esquerdo



5C Razão comprimentos ventrículo direito/ventrículo esquerdo



5D Razão volumes ventrículo direito/ventrículo esquerdo



5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática representa um sumário compreensivo das evidências publicadas na literatura sobre parâmetros ultrassonográficos fetais e coarctação de aorta. A possibilidade de diagnosticar a coarctação de aorta no período fetal permite o planejamento adequado do parto e assistência ao recém-nascido, dessa forma, reduzindo de forma significativa a morbidade e mortalidade associada a esta classe de pacientes (FRANKLIN, et. al., 2002; EAPEN, et. al., 1998).

Devido a isso, diversos estudos ao longo das últimas duas décadas buscaram identificar parâmetros ecocardiográficos fetais associados com CoA após o nascimento. Apesar da melhora das tecnologias e do aumento do número de médicos especialistas treinados, a capacidade de prever com precisão o desenvolvimento da patologia e estratificar o grau de risco e recursos necessários não é uma realidade no mundo (TOOLE, et. al., 2016; SHARLAND, et. al., 1994; STOS, et. al., 2007).

O presente estudo demonstrou que diversos parâmetros ultrassonográficos pré-natais diferem entre fetos com CoA, tais quais: diâmetro valvar mitral (inferior em fetos com CoA), diâmetro valvar aórtico (inferior em fetos com CoA), diâmetro de aorta ascendente (inferior em fetos com CoA), diâmetros valvares pulmonares (superiores em fetos sem CoA), razão entre os diâmetros de artéria pulmonar e aorta ascendente (superiores em fetos sem CoA), diâmetros do istmo aórtico (inferiores em fetos com CoA) e da razão entre as áreas e diâmetros de ventrículo direito e esquerdo (superiores em fetos com CoA).

A avaliação dos valores preditivos de cada parâmetro assim como a elaboração de modelos preditivos envolvendo diversos parâmetros poderia apresentar acurácia diagnóstica superior e sugere-se que novos estudos investigando tais modelos devem ser realizados.

É importante ressaltar algumas limitações deste estudo. As publicações incluídas possuem, na sua maioria, delineamento retrospectivo e reportam séries de poucos pacientes. Os mesmos parâmetros ultrassonográficos não foram investigados em todos os estudos, logo há pouca evidência sobre cada parâmetro estudados e novos estudos primários se fazem necessários para a obtenção de resultados conclusivos sobre o

assunto. Além da variação dos parâmetros investigados nos diferentes estudos, observou-se também variação na idade gestacional no momento de obtenção das imagens, assim como diferentes pontos de corte. Apesar das limitações citadas acima, este estudo representa um importante sumário das evidências disponíveis na literatura sobre parâmetros ultrassonográficos fetais associados com coarctação de aorta e pode servir como base para novos estudos nas áreas nas quais as limitações da literatura científica foram identificadas.

Contudo, conclui-se que diversos parâmetros ultrassonográficos diferem entre fetos com e sem CoA e podem ser utilizados para o aprimoramento do diagnóstico pré-natal. Todavia, novos estudos devem ser conduzidos para a obtenção de resultados conclusivos e, possivelmente, criação de um escore preditivo de CoA no período pré-natal envolvendo diferentes parâmetros ultrassonográficos fetais.

REFERÊNCIAS

ANUWUTNAVIN, S.; SATOU, G.; CHANG, R.K.; DEVORE, G.R.; ABUEL, A.; SKLANSKY, M. Prenatal sonographic predictors of neonatal coarctation of the aorta. **J. Ultrasound Med.**, v. 35, n. 11, p.2353-2364, 2016.

ARYA, B.; BHAT, A.; VERNON, M.; CONWELL, J.; LEWIN, M. Utility of novel fetal echocardiographic morphometric measures of the aortic arch in the diagnosis of neonatal coarctation of the aorta. **Prenat. Diagn.**, v. 36, p.127–134, 2016.

BROWN, K.L.; RIDOUT, D.A.; HOSKOTE, A.; VERHULST, L.; RICCI, M.; BULL, C. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of congenital heart disease surgery in neonates. **Heart.**, v. 92, p.1298 –1302, 2006.

DURAND, I.; DEVERRIERE, G.; THILL, C.; LETY, A.S.; PARROD, C.; DAVID, N.; BARRE, E.; HAZELZET, T. Prenatal detection of coarctation of the aorta in a non-selected population: a prospective analysis of 10 years of experience. **Pediatr. Cardiol.**, v. 36, p.1248–1254, 2015.

EAPEN, R.S.; ROWLAND, D.G.; FRANKLIN, W.H. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. **Am. J. Perinatol.**, v. 15, p.237–242, 1998.

FRANKLIN, O.; BURCH, M.; MANNING, N.; SLEEMAN, K.; GOULD, S.; ARCHER, N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. **Heart.**, v. 87, p.67– 69, 2002.

GACH, P.; DABADIE, A.; SORENSEN, C.; QUARELLO, E.; BONELLO, B.; PICO, H.; HUGUES, N.; PETIT, P.; GORINCOUR, G. Multimodality imaging of aortic coarctation: From the fetus to the adolescent. **Diagn. Interv. Imaging.**, v. 97, n. 5, p.581-90, 2016.

GÓMEZ-MONTES, E.; HERRAIZ, I.; GÓMEZ-ARRIAGA, P.I.; ESCRIBANO, D.; MENDOZA, A.; GALINDO, A. Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta. **Prenat. Diagn.**, v. 34, p.1198–1206, 2014.

GÓMEZ-MONTES, E.; HERRAIZ, I.; MENDOZA, A.; ESCRIBANO, D.; GALINDO, A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 41, n.3, p. 298-305, 2013.

HOFFMAN, J.I.; KAPLAN, S. The incidence of congenital heart disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 39, n. 12, p.1890, 2002.

HORNBERGER, L.K.; SAHN, J.; KLEINMAN, C.S.; COPEL, J.; SILVERMAN, N.H. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p.417-423, 1994.

MĂRGINEAN, C.; MĂRGINEAN, C.O.; MUNTEAN, I.; TOGĂNEL, R.; VOIDĂZAN, S.; GOZAR, L. The role of ventricular disproportion, aortic, and ductal isthmus ultrasound measurements for the diagnosis of fetal aortic coarctation, in the third trimester of pregnancy. **Med. Ultrason.**, v. 17, p.475–481, 2015.

MELLANDER, M.; SUNNEGÅRDH, J. Failure to diagnose critical heart malformations in newborns before discharge: an increasing problem? **Acta Paediatr.**, v. 95, p.407– 413, 2006.

RELLER, M.D.; STRICKLAND, M.J.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; MAHLE, W.T.; CORREA, A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. **J. Pediatr.**, v.153, n.6, p.807, 2008.

SIVANANDAM, S.; NYHOLM, J.; WEY, A.; BASS, J.L. Right ventricular enlargement in utero: is it coarctation? **Pediatr. Cardiol.**, v. 36, p. 1376–1381, 2015.

SHARLAND, G.K.; CHAN, K.Y.; ALLAN, L.D. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. **Br. Heart. J.**, v. 71, p.70-75, 1994.

SLODKI, M.; RYCHIK, J.; MOSZURA, T.; JANIĄK, K.; RESPONDEK-LIBERSKA, M. Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. **J. Ultrasound. Med.**, v. 28, p.1313–1317, 2009.

STOS, B.; LE BIDOIS, J.; FERMONT, L.; BONNET, D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible? **Arch. Mal. Coeur. Vaiss.**, v. 100, p.428–432, 2007.

TEGNANDER, E.; WILLIAMS, W.; JOHANSEN, O.J.; BLAAS, H.G.; EIK-NES, S.H. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses—detection rates and outcome. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 27, p.252–265, 2006.

TOOLE, B.J.; SCHLOSSER, B.; MCCracken, C.E.; STAUFFER, N.; BORDER, W.L.; SACHDEVA, R. Importance of relationship between ductus and isthmus in fetal diagnosis of coarctation of aorta. **Echocardiography**, v. 33, n.5, p.771-777, 2016.

APÊNDICE

Anexo 1: Estratégia de Busca da base de dados PubMed

Busca	Estratégia	Resultado
#3	Search (#1 AND #2)	118
#2	Search ("Ultrasonography, Prenatal"[Mesh] OR "Prenatal Ultrasonic Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Prenatal Ultrasonography"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Ultrasonic Prenatal"[Title/Abstract] OR "Diagnoses, Ultrasonic Prenatal"[Title/Abstract] OR "Prenatal Diagnoses, Ultrasonic"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Prenatal Diagnoses"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Prenatal Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Prenatal Ultrasonic"[Title/Abstract] OR "Diagnoses, Prenatal Ultrasonic"[Title/Abstract] OR "Prenatal Ultrasonic Diagnoses"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Diagnoses, Prenatal"[Title/Abstract] OR "Prenatal Diagnosis, Ultrasonic"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Diagnosis, Prenatal"[Title/Abstract] OR "Fetal Ultrasonography"[Title/Abstract] OR "Ultrasonography, Fetal"[Title/Abstract])	29486
#1	Search ("Aortic Coarctation"[Mesh] OR "Aortic Coarctations"[Title/Abstract] OR "Coarctation, Aortic"[Title/Abstract] OR "Coarctations, Aortic"[Title/Abstract] OR "Coarctation of the Aorta"[Title/Abstract] OR "Coarctation of Aorta"[Title/Abstract] OR "Aorta Coarctation"[Title/Abstract] OR "Aorta Coarctations"[Title/Abstract] OR "Coarctation of Aorta Dominant"[Title/Abstract] OR "Aorta Dominant Coarctation"[Title/Abstract] OR "Aorta Dominant Coarctations"[Title/Abstract])	9897

**Apêndice 2: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ME-UFRJ
número 76967517.3.0000.5275.**